

Storage-stable prostaglandin compositions

Publication number: JP11500122T

Publication date: 1999-01-08

Inventor:

Applicant:

Classification:





- international: A61K31/5575; A61K47/44; A61K31/557; A61K47/44; (IPC1-7): A61K31/557; A61K47/44

- european: A61K31/5575; A61K47/44

Application number: JP19950524942T 19951219

Priority number(s): WO1995US17086 19951219; US19940362677 19941222

Also published as:

 WO9729752 (A1)
 EP0812198 (A1)
 US5631287 (A1)
 JP2005015498 (A)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP11500122T

Abstract of corresponding document: US5631287

The use of polyethoxylated castor oils in prostaglandin compositions greatly enhances the prostaglandin's chemical stability.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-500122

(43) 公表日 平成11年(1999) 1月6日

(51) Int.Cl.⁶

A 61 K 31/557
47/44

識別記号

ABL

F I

A 61 K 31/557
47/44

ABL

J

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 30 頁)

(21) 出願番号 特願平8-524942
(86) (22) 出願日 平成7年(1995)12月19日
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)8月21日
(86) 国際出願番号 PCT/US95/17086
(87) 国際公開番号 WO97/29752
(87) 国際公開日 平成9年(1997)8月21日
(31) 優先権主張番号 08/362, 677
(32) 優先日 1994年12月22日
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), AU, CA, JP, MX

(71) 出願人 アルコン ラボラトリーズ, インコーポレ
イテッド
アメリカ合衆国 テキサス 76134-2099,
フォートワース, サウス フリーウェイ
6201
(72) 発明者 シュネイダー, エル. ウェイン
アメリカ合衆国 テキサス 76036, クロ
ウリー, リサジェーン ドライブ 10308
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

(54) 【発明の名称】 貯蔵安定性プロスタグランジン組成物

(57) 【要約】

プロスタグランジン組成物中でのポリエトキシ化ひまし
油の使用は、プロスタグランジンの化学的安定性を大き
く増強する。

【特許請求の範囲】

1. プロスタグランジン、該プロスタグランジンの化学的安定性を増強するために有効な量のポリエトキシ化ひまし油、および薬学的に受容可能なベヒクルを含有する薬学的組成物。
2. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、約0.02重量%と約20.0重量%との間の濃度で存在する、請求項1に記載の組成物。
3. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、約0.1重量%と約5.0重量%との間の濃度で存在する、請求項2に記載の組成物。
4. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、約0.5重量%と約2.0重量%との間の濃度で存在する、請求項3に記載の組成物。
5. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-2ひまし油～PEG-200ひまし油およびPEG-5水素添加ひまし油～PEG-200水素添加ひまし油からなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。
6. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-15ひまし油～PEG-50ひまし油からなる群から選択される、請求項5に記載の組成物。
7. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-30ひまし油～PEG-35ひまし油からなる群から選択される、請求項6に記載の組成物。
8. 前記プロスタグランジンが、(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 *t*-ブチルエステル；(5Z)-(9S,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15S)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステ

ン酸アミド：(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 N,N-ジメチルアミド；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 1-メチルシクロヘキシルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 1-メチルシクロペンチルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 シクロペンチルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 2,2-ジメチルプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 アダマンチルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 2,6-ジイソプロピルフェニルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 2,6-ジメチルフェニルエステル；(5Z,13E)-(9S,11R,15R)-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17,18,19,20-テトラノル-5,13-プロスタジエン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-15-メトキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 t-ブチルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5E)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,

19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-オキサ-15-オキソ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 t-ブチルエステル；(5Z)-(9S,11R,15R)-3-オキサ-17-フェニル-9,11,15-トリヒドロキシ-18,19,20-トリノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-1-(ジメチ

ルアミノ)-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン-11,15-ジオール
 : (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステノール ; (9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-チア-16,17,18,19,20-ペンタノール-13-プロステン酸 ; ラタノプロスト (PhXA41) ; クロプロステノール イソプロピルエステル ; (5Z)-(9S,11R,15R)-1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキシ)メチル-9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル)オキシ]-17,18,19,20-テトラノール-5-プロステン酸 ; (5Z)-(9S,11R,15R)-1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキシ)メチル-9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル)オキシ]-17,18,19,20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸 ; (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロピルエステル ; (5Z)-(9S,11R,15S)-15-シクロヘキシル-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロピルエステル ; (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9,11,15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17,18,19,20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸アミド ; PGF₂。イソプロピルエステル ; およびフルプロステノールイソプロピルエステルからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

9. 前記プロスタグランジンが、(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロピルエステル ; (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 ϵ -ブチルエステル ; (5Z)-(9S,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロピルエステル ;

(5Z)-(9R,11R,15S)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロピルエステル ; (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸アミド ; (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-

プロステン酸 N,N-ジメチルアミド：および(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 1-メチルシクロヘキシルエステルからなる群から選択される、請求項8に記載の組成物。

10. 前記プロスタグランジンが、(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステルおよび(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 t-ブチルエステルからなる群から選択される、請求項9に記載の組成物。

11. 前記プロスタグランジンが、約0.0001重量%と約0.1重量%との間の濃度で存在する、請求項1に記載の組成物。

12. 前記組成物が、局所的に投与可能な眼科用組成物である、請求項1に記載の組成物。

13. 薬学的プロスタグランジン組成物の化学的安定性を増強する方法であって、ポリエトキシ化ひまし油を該組成物に添加する工程を包含する方法。

14. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、約0.02重量%と約20.0重量%との間の濃度で存在する、請求項13に記載の方法。

15. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、約0.1重量%と約5.0重量%との間の濃

度で存在する、請求項14に記載の方法。

16. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、約0.5重量%と約2.0重量%との間の濃度で存在する、請求項15に記載の方法。

17. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-2ひまし油～PEG-200ひまし油およびPEG-5水素添加ひまし油～PEG-200水素添加ひまし油からなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

18. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-15ひまし油～PEG-50ひまし油からなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

19. 前記ポリエトキシ化ひまし油が、PEG-30ひまし油～PEG-35ひまし油からなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

20. 前記プロスタグランジンが、(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 *t*-ブチルエステル；(5Z)-(9S,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 アミド；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 *N,N*-ジメチルアミド；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-

3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 1-メチルシクロヘキシルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 1-メチルシクロペンチルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 シクロペンチルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 2,2-ジメチルプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 アダマンチルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 2,6-ジイソプロピルフェニルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 2,6-ジメチルフェニルエステル；(5Z,13E)-(9S,11R,15R)-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16-(

3-クロロフェノキシ)-17,18,19,20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸 イソプロ
 ロビルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキ
 シ-15-メトキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 ϵ -ブチ
 ルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒ
 ドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロビルエステル；
 (5E)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ
 -16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロビルエステル；(5Z)-(9R
 ,11R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-オキサ-15-オキソ-16,17,
 18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 ϵ -ブチルエステル；(5Z)-(9S,11R,15R)-3-
 オキサ-17-フェニル-9,11,15-トリヒドロキシ-18,19,20-トリノール-5-プロステン
 酸 イソプロビルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-1-
 (ジメチルアミノ)-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン-11,15-
 ジオール；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキ
 シ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステノール；(9R,11R,15R)-9-
 クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-チア-16,17,18,19,20-ペンタノール-

13-プロスチン酸；ラクノプロスト (PhXA41)；クロプロステノール イソプロビ
 ルエステル；(5Z)-(9S,11R,15R)-1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキシ)メチル-
 9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル)オキシ]-17,18,19,20-テトラ
 ノール-5-プロステン酸；(5Z)-(9S,11R,15R)-1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキ
 シ)メチル-9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル)オキシ]-17,18,19,
 20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シク
 ロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸
 イソプロビルエステル；(5Z)-(9S,11R,15S)-15-シクロヘキシル-9,11,15-トリヒ
 ドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 イソプロビルエステル；
 (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9,11,15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17,
 18,19,20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸アミド；PGF₂。イソプロビルエス
 テル；およびフルプロステノールイソプロビルエステルからなる群から選択され
 る、請求項13に記載の方法。

21. 前記プロスタグランジンが、(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 γ -ブチルエステル；(5Z)-(9S,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15S)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステル；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 アミド；(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 N,N-ジメチルアミド；および(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 1-メチルシクロヘキシルエステルからなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

22. 前記プロスタグランジンが、(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 イソプロピルエステルおよび(5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 γ -ブチルエステルからなる群から選択される、請求項21に記載の方法。

23. 前記プロスタグランジンが、約0.0001重量%と約0.1重量%との間の濃度で存在する、請求項13に記載の方法。

24. 前記組成物が局所的に投与可能な眼科用組成物である、請求項13に記載の方法。

25. 緑内障および高眼圧症を治療する方法であって、プロスタグランジン、ポリエトキシ化ひまし油、および眼科的に受容可能なベヒクルを含有する組成物を、患眼部に局所的に投与する工程を包含し、ここで、該ポリエトキシ化ひまし油が、該プロスタグランジンを化学的に安定化するために有効な量で存在する、方

(9)

特表平11-500122

法。

【発明の詳細な説明】

貯蔵安定性プロスタグランジン組成物

発明の背景

本発明は一般に、プロスタグランジン組成物に関する。特に、本発明は、プロスタグランジンおよび界面活性剤を含有する貯蔵安定性薬剤組成物に関する。本明細書中で使用される、用語「プロスタグランジン」または「PG」は、文脈により特に示される場合を除いて、薬学的に受容可能な塩およびエステルを含有する、プロスタグランジンおよびこの誘導体ならびにこのアナログを意味する。

プロスタグランジンは、周知のように、低い水溶性を有し、そして一般に不安定である。様々なプロスタグランジンを、種々のシクロデキストリンと錯形成させることにより、可溶化させ、そして安定化させるための試みがなされた。例えば、欧州特許出願第330 511 A2号 (Uenoら) および欧州特許出願第435 682 A2号 (Wheeler) を参照のこと。これらの試みは、それぞれ成功している。

界面活性剤および/または可溶化剤が、低い水溶性を有する他のタイプの薬剤と共に用いられる。しかし、界面活性剤および/または可溶化剤の添加は、薬化合物の化学的安定性を増強し得るか、またはその化学的安定性に悪影響を及ぼし得る。Surfactant Systems, Their Chemistry, Pharmacy, and Biology (Attwoodら編)、Chapman and Hall, New York, 1983、11章、特に698~714頁を参照のこと。

可溶化剤として、ポリエトキシ化ひまし油のような非イオン性界面活性剤の使用は公知である。例えば、米国特許第4,960,799号 (Nagy) を参照のこと。

安定な乳剤中のポリエトキシ化ひまし油のような非イオン性界面活性剤の使用もまた公知である。米国特許第4,075,333号 (Josse) は、ビタミンの安定な、静脈内乳剤処方物を開示する。El-Sayedら、Int. J. Pharm., 13:303-12 (1983) は、抗新生物薬剤の安定な水中油型乳剤を開示する。米国特許第5,185,372号 (Ushioら) は、安定な調製物（ここで、非イオン性界面活性剤が使用され、水性媒体中のビタミンAの乳剤を形成する）である、ビタミンAの局所的に投与可能な眼科用処方物を開示する。

市販可能な、貯蔵安定性プロスタグランジン組成物が、必要とされている。

発明の要旨

本発明は、プロスタグランジンを含む薬剤組成物中のポリエトキシ化ひまし油の使用に関する。このような組成物中のポリエトキシ化ひまし油を使用することにより、薬学的組成物中のプロスタグランジンの化学的安定性が増強されることを、今回期せずして発見した。本発明の組成物は、種々の方法で身体に投与され得る。眼に局所的に施用される場合、本発明の組成物は、初期時の快適さおよび継続的な快適さの両方を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、pH5.0で保存されたプロスタグランジン処方物中のポリエトキシ化ひまし油の、異なる濃度における安定化効果を示す。

図2は、pH5.0で保存されたプロスタグランジン処方物中の異なる界面活性剤の安定化効果を比較する。

図3は、pH7.4で保存されたプロスタグランジン処方物中の異なる界面活性剤の安定化効果を比較する。

発明の詳細な説明

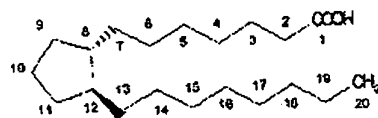
プロスタグランジンエステルは、加水分解的に不安定である傾向があるので、貯蔵安定な溶液中で処方するのが難しい。いくつかの場合では、いくつかのプロスタグランジンエステルの親酸 (parent acid) もまた不安定である。しかし、本発明の薬剤組成物は貯蔵安定性である。これらの組成物は、プロスタグランジンおよび安定性を増強させる量のポリエトキシ化ひまし油を含む。

本発明の組成物中の有用なポリエトキシ化ひまし油は、市販されており、そしてPEG-2ひまし油～PEG-200ひまし油として分類されたひまし油、ならびにPEG-5水素添加ひまし油～PEG-200水素添加ひまし油として分類されたひまし油を包含する。このようなポリエトキシ化ひまし油は、Alkanuls®ブランドのRhône-Poulenc (Cranbury, New Jersey) によって製造されたポリエトキシ化ひまし油、およ

びCremophor®ブランドのBASF (Parsippany, New Jersey) によって製造されたポ

リエトキシ化ひまし油を包含する。PEG-15ひまし油～PEG-50のひまし油として分類されたポリエトキシ化ひまし油を使用することが好ましい。そして、PEG-30ひまし油～PEG-35ひまし油を使用することがより好ましい。Cremophor®ELおよびAlkamuls®EL-620として知られるポリエトキシ化ひまし油を使用することが最も好ましい。

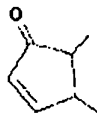
用語「プロスタグランジン」および「PG」は、一般に、プロスタン酸 (prostanic acid) (1) のアナログおよび誘導体である化合物のクラスを記載するために使用される：



(1)

PG類は、例えば、文字表示を用いて、5員環構造に従ってさらに分類され得る：

A系列のプロスタグランジン類 (PGA's) :



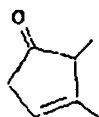
B系列のプロスタグランジン類 (PGB's) :



C系列のプロスタグランジン類 (PGC's) :

(13)

特表平11-500122



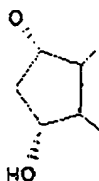
D系列のプロスタグランジン類 (PGD's) :



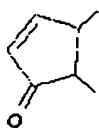
E系列のプロスタグランジン類 (PGE's) :



F系列のプロスタグランジン類 (PGF's) :



J系列のプロスタグランジン類 (PGJ's) :

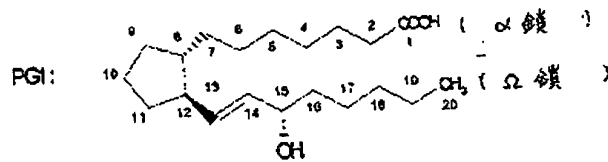
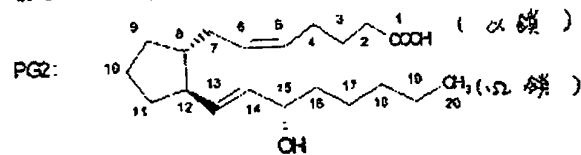
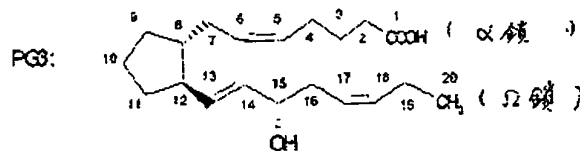


PG類は、側鎖上の不飽和結合の数に基づいてさらに分類され得る：

PG₂類 (13,14-不飽和) :

(14)

特表平11-500122

PG₂類 (13,14-および5,6-不飽和)PG₃類 (13,14-5,6-および17,18-不飽和) :

本発明において利用され得るプロスタグランジンは、薬学的に受容可能なプロスタグランジン、これらの誘導体およびアナログ、ならびにこれらの薬学的に受容可能なエステルおよび塩を全て包含する。このようなプロスタグランジンは、天然の化合物：PGE₁、PGE₂、PGE₃、PGF₁、PGF₂、PGF₃、PGD₂およびPGI₂（プロスタサイクリン）、ならびにより大きい効力があるいはより小さい効力かのどちらかの同様な生物学的活性を有する、これらの化合物のアナログおよび誘導体を包含する。天然のプロスタグランジンのアナログは、以下を包含するが、これらに限定されない：アルキル置換（例えば、15-メチルまたは16,16-ジメチル）、これらは、生物学的代謝を減少させることによって増強されたまたは維持された効力を与えるか、あるいは作用の選択性を変化させる；飽和（例えば、13,14-ジヒドロ）または不飽和（例えば、2,3-ジデヒドロ、13,14-ジデヒドロ）、これらは、生物学的代謝を減少させることによって維持された力を与えるか、あるいは作用の選択性を変化させる；削除（deletion）または置換（例えば、11-デオキシ、9-デオキソ-9-メチレン）、酸素に対してクロロ（またはハロゲン）（例えば、9β-クロロ）、炭素に対して酸素（例えば、3-オキサ）、酸素に対し

て低級アルキル（例えば、9-メチル）、酸素に対して水素（例えば、1-CH₂OH、1-CH₂Oアシル）、これらは、化学的安定性および/または作用の選択性を増強する：そしてω-鎖の修飾（例えば、18,19,20-トリノル-17-フェニル、17,18,19,20-テトラノル-16-フェノキシ）、これらは、作用の選択性を増強し、そして生物学的代謝を減少させる。これらのプロスタグランジンの誘導体は、全ての薬学的に受容可能な塩およびエステルを包含する。これらは、対応するアルコールまたは有機酸試薬を適切に使用することによって、プロスタグランジンの1-カルボキシル基または任意のヒドロキシル基に結合され得る。用語「アナログ」および「誘導

体」は、プロスタグランジン自体のそれらと類似の機能的応答および物理的応答を示す化合物を包含する。

本発明において有用なプロスタグランジンの特定の例は、以下の化合物を包含する：

化合物番号

1. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 (prostenoic acid) ;
2. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル；
3. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 t-ブチルエステル；
4. (5Z)-(9S,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル；
5. (5Z)-(9R,11R,15S)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル
6. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸アミド；
7. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 N,N-ジメチルアミド；

8. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 1-メチルシクロヘキシルエステル:
9. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 1-メチルシクロペンチルエステル:
10. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸シクロペンチルエステル:
11. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 2,2-ジメチルプロピルエステル:
12. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸アダマンチルエステル:
13. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 2,6-ジイソプロピルフェニルエステル:
14. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 2,6-ジメチルフェニルエステル:
15. (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17,18,19,20-テトラノール-5,13-プロスタジエン酸 (prostadienoic acid) イソプロピルエステル:
16. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-15-メトキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸 t-ブチルエステル:
17. (5Z)-(9R,11R,15R)-15-シクロヘキシル-3-オキサ-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノール-5-プロステン酸イソプロピルエステル:
18. (5E)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-

-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル:

19. (5Z)-(9R,11R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-オキサ-15-オキソ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸 α -ブチルエステル:

20. (5Z)-(9S,11R,15R)-3-オキサ-17-フェニル-9,11,15-トリヒドロキシ-18,19,20-トリノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

21. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-1-(ジメチルアミノ)-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン-11,15-ジオール:

22. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-3-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステノール:

23. (9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11-ヒドロキシ-3-チア-16,1

7,18,19,20-ペンタノル-13-プロスチン酸 (prostynoic acid) :

24. ラタノプロスト (Latanoprost) (PhXA41) :

25. クロプロステノール (Cloprostenol) イソプロピルエステル:

26. (5Z)-(9S,11R,15R)-1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキシ)メチル-9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル)オキシ]-17,18,19,20-テトラノル-5-プロステン酸:

27. (5Z)-(9S,11R,15R)-1-デカルボキシ-1-(ピバロイルオキシ)メチル-9,11,15-トリヒドロキシ-16-[(3-クロロフェニル)オキシ]-17,18,19,20-テトラノル-5,13-プロスタジエン酸:

28. (5Z)-(9R,11R,15R)-9-クロロ-15-シクロヘキシル-11,15-ジヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

29. (5Z)-(9S,11R,15S)-15-シクロヘキシル-9,11,15-トリヒドロキシ-16,17,18,19,20-ペンタノル-5-プロステン酸イソプロピルエステル;

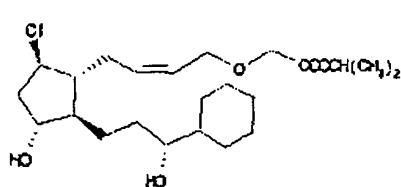
30. (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9,11,15-トリヒドロキシ-16-(3-クロロフェノキシ)-17,18,19,20-テトラノル-5,13-プロスタジエン酸アミド;

31. PGF_2 イソプロピルエステル: および

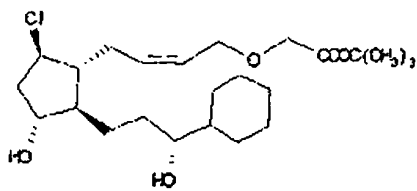
32. フルプロステノール (Fluprostenol) イソプロピルエステル。

前述の化合物は、全て公知である。本発明の組成物における使用に対して好ま

Chemical structures of compounds 1 and 2 are shown. Both structures feature a cyclopentane ring substituted with a chlorine atom (Cl), a hydroxyl group (OH), and a side chain containing a double bond and an ester group. The side chain is attached to the cyclopentane ring via a methylene group. The ester group is represented as COOCH_3 for compound 1 and $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ for compound 2.



[2]



(3)

図1に例示するように、ポリエトキシ化ひまし油の安定化効果は、ポリエトキシ化ひまし油の濃度の増加と共に増加する。しかし、他の要因が、本発明の組成物中で利用されるポリエトキシ化ひまし油の量を制限し得る。例えば、プロスタグランジンの薬理学的な活性に悪影響を及ぼさないためには、あまりにも多くのポリエトキシ化ひまし油を使用するべきではない。

一般に、本発明の組成物は、約0.02重量% (wt%) と約20.0重量% (wt%) との間の量で、1種またはそれ以上のポリエトキシ化ひまし油を、そして約0.00001重量% と約0.2重量% との間の量で、1種またはそれ以上のプロスタグランジンを含む。約0.1重量% と約5.0重量% との間の量で、1種またはそれ以上のポリエトキシ化ひまし油を使用することが好ましく、そして約0.5重量% と約2.0重量% との間の量で使用することが特に好ましい。プロスタグランジンの効力に応じて、約0.0001重量% と約0.1重量% との間の量で1種またはそれ以上のプロスタグランジンを使用することが好ましい。

本発明の組成物は、種々の方法で、身体に投与され得る。この組成物は、口により、静脈内注射により、または皮膚、鼻または眼への局所的施用により投与され得る。眼への局所的投与に対して調製された組成物が最も好ましい。

上記の主要な活性成分に加えて、本発明の組成物は、抗菌保存剤、張性剤 (to

nicity agent)、および緩衝剤のような様々な処方 (formulatory) 成分をさらに含有し得る。適切な抗菌保存剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Polyquad®および当業者に

周知の他の試薬が挙げられる。このような保存剤は、利用される場合、代表的には、約0.001重量%と約1.0重量%との間の量で使用される。処方物の張度 (tonicity) またはモル浸透圧濃度 (osmolality) を調整するために利用され得る適切な試薬の例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリンおよびプロピレングリコールが挙げられる。このような試薬は、利用される場合、約0.1重量%と約10.0重量%との間の量で使用される。適切な緩衝剤の例としては、酢酸、クエン酸、炭酸、リン酸、ホウ酸、前述の薬学的に受容可能な塩、およびトロメタミンが挙げられる。このような緩衝剤は、利

用される場合、約0.001重量%と約1.0重量%との間の量で使用される。

本発明の組成物は、持続放出性および/または快適性を提供するための成分をさらに含有し得る。このような組成物としては、米国特許第4,861,760号 (Mazueira)、同第4,911,920号 (Janiら)、および同一譲渡人に係る米国特許出願第08/108,824号 (Langら) に記載されるような、高分子量で、アニオン性のムコミメティック (mucomimetic) ポリマーおよびゲル化多糖 (gelling polysaccharides) が挙げられる。上記に引用されたポリマーに関係する、これらの特許および特許出願の内容は、本明細書中に参考として援用される。

当業者により認識されるように、本組成物は、局所的な眼科用送達に快適な様々な投与形態 (液剤、懸濁剤、乳化剤、ゲル剤および腐食性 (erodible) 固体の眼挿入剤を含む) で製剤化され得る。本組成物は、好ましくは水性であり、3.5~8.0の間のpHおよび1キログラム当たり260ミリオスモル~320ミリオスモル (mOsm/kg) の間のモル浸透圧濃度を有する。

本発明はまた、緑内障および他の眼科疾患および異常の治療方法に関する。本方法は、本発明に従う組成物の治療有効量を、患者の患眼部 (affected eye) に

局所的に施用する工程を包含する。投与の頻度および量は、様々な臨床的要因に基づいて主治医により決定される。この方法は、代表的には、1滴または2滴（約30マイクロリットル）の液体組成物、あるいは等量の固体または半固体投与形態を、患眼部に、1日当たり1回～2回、局所的に施用する工程を包含する。

実施例

以下の局所的に投与可能な眼科用処方物は、本発明の組成物の代表例である。

成分	処方物 (重量%)		
	A	B	C
化合物 2	0.01	—	0.01
化合物 3	—	0.01	—
Cremophor® EL	0.5	0.5	0.5
酢酸ナトリウム (三水合物)	0.07	0.07	—
トロメタミン	—	—	0.12
ホウ酸	—	—	0.3
マンニトール	4.6	4.6	4.6
EDTA二ナトリウム	0.1	0.1	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.01	0.01	0.01
NaOH および/または HCl	pH 5 まで適量	pH 5 まで適量	pH 7 まで適量
精製水	100% まで適量	100% まで適量	100% まで適量

処方物 A～C の調製：

適切な大きさのきれいなガラス容器に、バッチ容量の水の約75%を加えた。これに、酢酸ナトリウム、トロメタミン、ホウ酸、マンニトール、EDTA、塩化ベンザルコニウム、およびCremophor®ELを次の成分を添加する前に、1つの成分が完

全に溶解するように連続的に加えた。次に、この溶液のpHをNaOHおよび/またはH

C]を用いて調整し、そして水を加えて、容量を100%にした。

別のきれいなガラス容器に、適切な量のプロスタグランジンを加え、続いて適切な量のベヒクル（調製は上記）を加えた。次いで、この容器をしっかりとキャップし、そしてプロスタグランジンが完全に溶解するまで、超音波浴中で1時間超音波処理するか、または代わりに磁気攪拌子で一晩攪拌した。次いで、得られた溶液を、滅菌容器中へ滅菌濾過した（0.2ミクロンフィルター）。次いで、これらの容器を無菌的に接続し、キャップし、そしてラベルした。

本発明の組成物中のポリエトキシ化ひまし油の安定化効果を、以下の手順に従って、評価した。

1. 必要量の1%W/Vプロスタグランジンのエタノールストック溶液をピペットで取って、1.5mLの高速液体クロマトグラフ（HPLC）サンプル瓶に入れる。
2. ヘリウム気流下でサンプル瓶を乾燥する。
3. 1mLの適切なベヒクル（または標準についてはHPLC移動相）を加える。
4. プロスタグランジンを溶解させるために、瓶を1時間超音波処理する。
5. 最初のHPLCアッセイを行う。
6. HPLCサンプル瓶を、数mLの脱イオン化水と共に、20ccのシンチレーション瓶内に配置し、そしてしっかりとキャップする。（留意：これは、蒸発によるロスを防ぐ。）標準を、HPLC移動相と共にシンチレーション瓶に保存する。
7. この瓶を、適切に制御された温度のオープン内に配置し、そしてHPLCによって定期的に再アッセイする。標準を、冷蔵庫中に保存する。
8. HPLCデータ分析：サンプルのピーク面積を標準ピーク面積で割り、そして100を掛けて、各時間点での各サンプルに対する標準のパーセントを得る。
9. 半対数グラフ上で、標準のパーセントを時間に対してプロットする。単一指数関数方程式（monoexponential equation）をデータに適合させる。傾き時間（slope time）2.303は、各プロットに対する見かけの1次分解速度定数である。（留意：2.303の因子は、常用対数を自然対数に変換する。）

図1は、処方物A中のポリエトキシ化ひまし油の濃度を増大させる効果を示す。

所定の濃度のプロスタグランジンの化学的安定性は、Cremophor®ELの濃度が増加

するに従い、増加する。

図2は、タイプAの処方物 (pH=5.0) 中のポリソルベート80に対する、ポリエトキシ化ひまし油、Cremophor®ELおよびAlkamuls®EL-620の優れた安定化効果を示す。

図3は、タイプCの処方物 (pH=7.4) 中のポリソルベート80に対する、ポリエトキシ化ひまし油、Cremophor®ELおよびAlkamuls®EL-620の優れた安定化効果を示す。

図1～3に示されるデータを、Spherisorb®10 ODS(2)パッキングを有するPhenomenex 250×4.6mm HPLCカラムを用いて得た。移動相は、50/50 アセトニトリル/0.1%リン酸 (NaOHを用いてpH3にした)、5mM 水酸化テトラブチルアンモニウム、および5mMドデシル硫酸ナトリウムであった。流速は2mL/分であり、検出は190～192nmのUVであり、そして注入量は25mLであった。

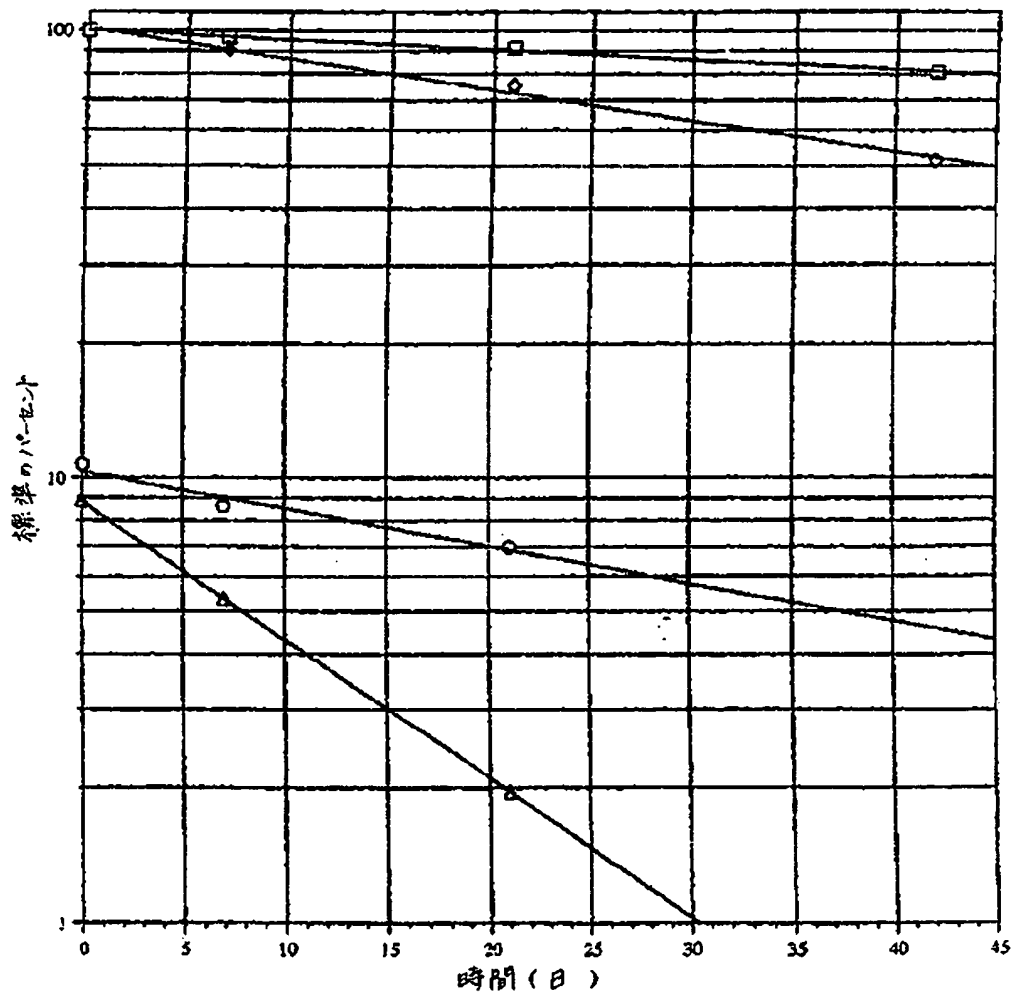
本発明は、特定の好ましい実施態様を参考に記述されている；しかし、本発明が、その精神または本質的な特徴から離れることなく、他の特定の形態またはその変形において具現化され得ることは、理解されるべきである。従って、上記の実施態様は、全ての点で例示的であり、限定するものではないと考えられ、そして本発明の範囲は先の記載によるよりもむしろ添付の請求の範囲により示される。

【図1】

図 1.

Cremophor®ELを用いたpH5.0で保存されたベシクル中、
65℃における化合物番号2の安定性

- 5% Cremophor®EL / 0.01% 化合物番号 2
- ◇ 0.5% Cremophor®EL / 0.01% 化合物番号 2
- 0.5% Cremophor®EL / 0.001% 化合物番号 2
- △ 0.05% Cremophor®EL / 0.001% 化合物番号 2

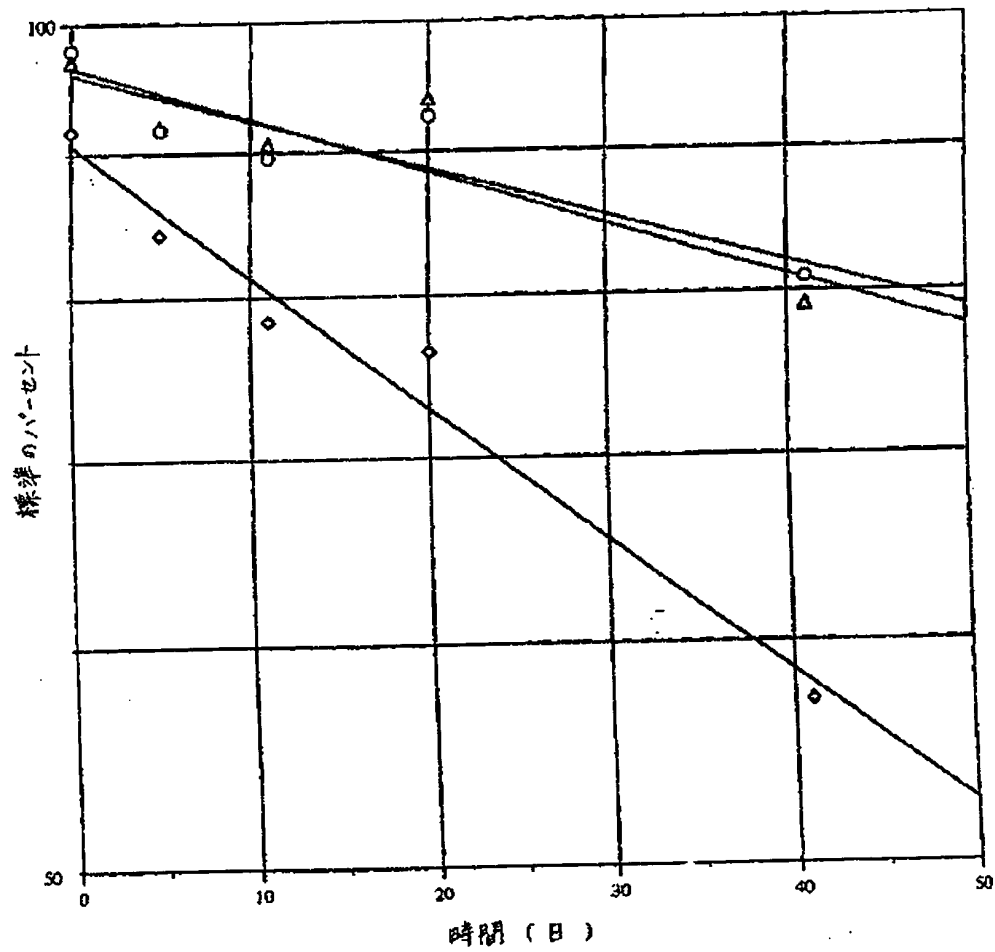


【図2】

図 2.

示された界面活性剤を用いた pH5.0 で保存されたペリカル中、
55℃における、0.01% 化合物番号2の安定性

- 0.5% Cremophor® EL
- △ 0.5% Alkamuls® EL-620
- ◇ ホリスルベート 80

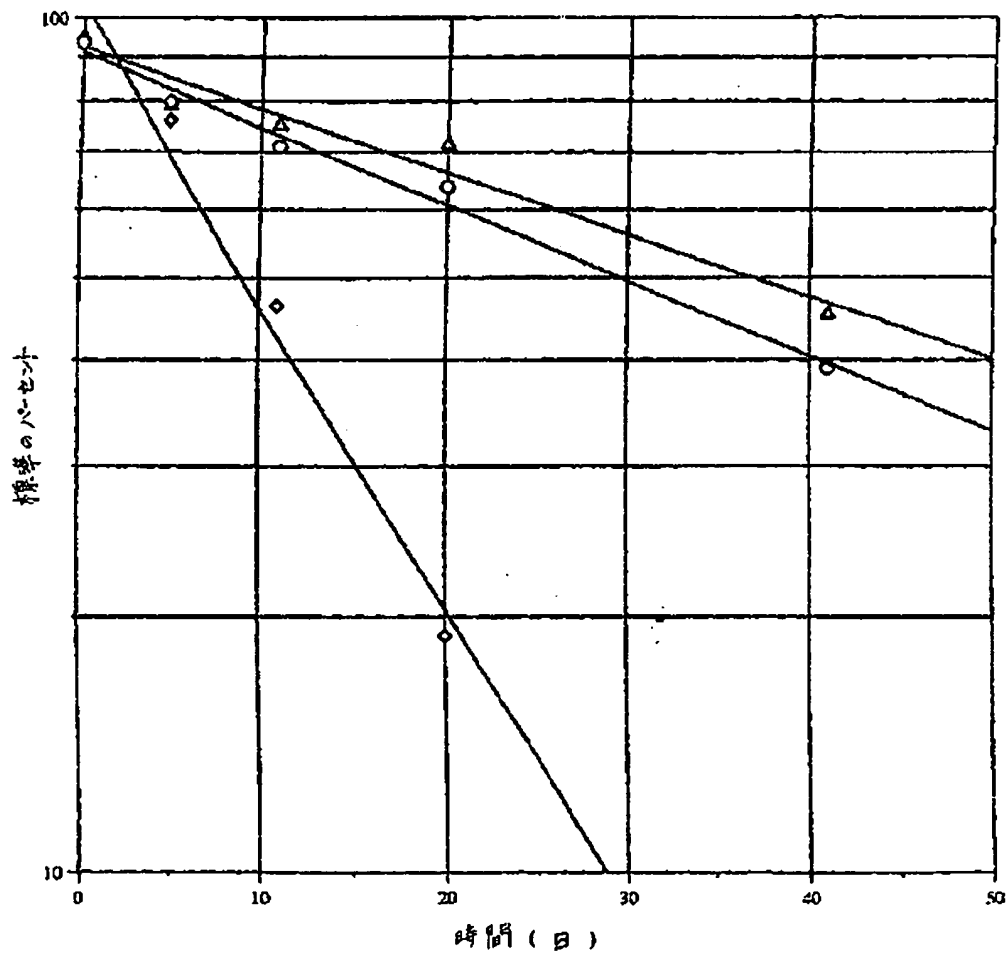


【図3】

図 3.

示された界面活性剤を用いた pH7.4 で保存されたベシクル中、
 55℃における、0.01% に化合物番号2の安定性

- 0.5% Cremophor® EL
- △ 0.5% Alkamuls® EL-620
- ◇ 0.5% ホリソルベート 80



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 95/17085
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/557 A61K47/44 A61K39/39		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
P,X	EP,A,0 667 160 (ALCON LAB INC) 16 August 1995 see claims; tables 1,3,4 ---	1-25
X	EP,A,0 487 148 (GREEN CROSS CORP ;TAISHO PHARMA CO LTD (JP)) 9 January 1991 see page 3, line 41 - line 46; claims ---	1-7, 11-19
P,A	EP,A,0 645 145 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 29 March 1995 see claims 1,4 ---	1-7, 11-19
X	EP,A,0 132 027 (TAISHO PHARMA CO LTD ;GREEN CROSS CORP (JP)) 23 January 1985 see page 5, line 15 - line 25 ---	1-7, 11-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to as oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 June 1996		Date of mailing of the international search report 21.06.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentstrasse 2 NL-7200 HV Rijswijk Tel. (+31-78) 540-2040, Fax 31 464 epo nl, Telex (+31-78) 340-3016		Authorized officer Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 95/17686

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 418 004 (GREEN CROSS CORP.; TAISHO PHARMA CO LTD (JP)) 20 March 1991 see page 3, line 41 - line 46 ---	1-7, 11-19
A	DATABASE EMBASE ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL AN=79232832, XP002005367 see abstract & ARCH. OPHTHALMOL., vol. 97, no. 9, 1979, pages 1703-1706, FOSTER C.S. ET AL.: "INTRAOCULAR PENETRATION OF MICONAZOLE IN RABBITS." ---	1-7, 11-19
A	INT. J. PHARM. (1983), 13(3), 303-12 CODEN: IJPHDE; ISSN: 0378-5173, 1983, XP002005366 EL-SAYED, ABDEL AZIZ A. ET AL: "Solubilization and stabilization of an investigational antineoplastic drug (NSC no. 278214) in an intravenous formulation using an emulsion vehicle" cited in the application ---	1-7, 11-19
P, X	WO, A, 95 05163 (PHARMOS CORP) 23 February 1995 see page 1, line 6 see page 9, line 31 - page 10, line 11 see page 11, line 15 see page 19, line 17 - line 30; claims 1, 20, 23, 26 -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US95/17086

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Not:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Please see Further Information sheet enclosed.
2. ☐ Claims Not:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Not:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

The International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not impose payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Not:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Not:

Signack on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US95/17086

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

Remark : Although claims 25 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 95/17086

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-9667160	16-08-95	AU-B- 7913894 CA-A- 2138181	22-06-95 16-06-95
EP-A-0407148	09-01-91	JP-A- 4066540 JP-B- 6069966 CA-A- 2020368 DE-D- 69021289 DE-T- 69021289 ES-T- 2076320 US-A- 5445812	02-03-92 07-09-94 06-01-91 07-09-95 21-03-96 01-11-95 29-08-95
EP-A-0645145	29-03-95	AU-B- 7427394 BE-A- 1807987 CA-A- 2132936 CN-A- 1107367 CZ-A- 9402349 FI-A- 944448 HU-A- 68687 JP-A- 7179362 NO-A- 943583 PL-A- 305240 US-A- 5504102 ZA-A- 9407482	13-04-95 05-12-95 30-03-95 30-08-95 12-04-95 30-03-95 28-07-95 13-07-95 30-03-95 03-04-95 02-04-96 15-05-95
EP-A-0132027	23-01-85	JP-B- 1057096 JP-C- 1572215 JP-A- 59216820 CA-A- 1212324 DE-A- 3473227 US-A- 4849451	04-12-89 25-07-90 06-12-84 07-10-86 15-09-88 18-07-89
EP-A-0418004	20-03-91	JP-A- 3101622 CA-A- 2024965 DE-D- 69021304 DE-T- 69021304 ES-T- 2075161 US-A- 5091417	26-04-91 12-03-91 07-09-95 10-01-96 01-10-95 25-02-92
WO-A-9505163	23-02-95	AU-B- 7451194 EP-A- 0714289	14-03-95 05-06-96

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED TEXT OR DRAWING~~
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)